

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-253413

(43) 公開日 平成8年(1996)10月1日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/48			A 6 1 K 9/48	S

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 12 頁)

(21) 出願番号	特願平8-42630	(71) 出願人	592176169 △高▽田 △寛▽治 京都府京都市下京区御幸町通五条上る安土町618-2
(22) 出願日	平成8年(1996)2月29日	(72) 発明者	△高▽田 △寛▽治 京都府京都市下京区御幸町通五条上る安土町618-2
(31) 優先権主張番号	3 9 6 7 1 5	(74) 代理人	弁理士 青山 葆 (外2名)
(32) 優先日	1995年3月1日		
(33) 優先権主張国	米国 (U S)		

(54) 【発明の名称】 低分子量薬物経口徐放性製剤

(57) 【要約】

【課題】 低分子量薬物が製剤のほとんど全表面から長時間にわたり放出される経口徐放性製剤を提供する。

【解決手段】 微小孔性水不溶性高分子材料膜に囲まれた空間内に、水溶性の低分子量薬物およびゲル形成材料を含む経口徐放性製剤であって、上記微小孔性水不溶性高分子材料膜の微小孔の数、孔径および上記ゲル形成材料の種類と量を制御することにより、上記薬物の持続放出を制御することを特徴とする製剤、および水不溶性高分子材料および水不溶性低分子材料を含むマトリックス内にイオン性・キレート性の低分子量薬物を包含させ、初期におけるバースト(急速な放出)を抑え、実質的にゼロ次反応で薬物を持続放出し得る経口徐放性製剤。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 微小孔性水不溶性高分子材料膜に囲まれた空間内に、水溶性の低分子量薬物およびゲル形成材料を含む経口徐放性製剤であって、上記微小孔性水不溶性高分子材料膜の微小孔の数、孔径および上記ゲル形成材料の種類と量を制御することにより、上記薬物の持続放出を制御することを特徴とする製剤、

【請求項 2】 上記ゲル形成材料がポリアクリル酸ポリマーである、請求項 1 記載の製剤。

【請求項 3】 上記ポリアクリル酸ポリマーがカルボキシビニルポリマーである、請求項 2 記載の製剤。

【請求項 4】 水不溶性高分子材料および水不溶性低分子材料を含むマトリックス内にイオン性・キレート性の低分子量薬物を包含させ、初期におけるパースト(急速な放出)を抑え、実質的にゼロ次反応で薬物を持続放出し得る経口徐放性製剤。

【請求項 5】 水不溶性高分子材料がエチルセルロースであり、水不溶性低分子材料がステアリン酸である、請求項 4 記載の経口徐放性製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は経口徐放性製剤の 1 種であり、さらに具体的には含まれる低分子量薬物が製剤のほとんど全表面から長時間にわたり放出されるものである。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】 従来のある種の経口徐放性製剤において、薬剤の持続放出は、製剤の一部から高濃度の薬物が長時間にわたって放出されているもの、製剤の一部が長時間にわたって崩壊していくもの、または製剤の中に速放部と遅放部が組み込まれているというものである。これらの製剤では消化管上皮細胞は局所的に高濃度の薬物に被曝するため、特に制癌剤等においては消化管壊死を伴う場合がある。本発明の第 1 の態様の微小孔方式の経口徐放性製剤は上記のような欠点を解決すべく設計された製剤である。すなわち、消化管を通過していく間に各所において、製剤の全表面から薬物が徐々に放出され、低濃度の薬物が広範囲に放出される。

【0003】 また、カルボプラチン、シスプラチンなどの制癌剤は現在は注射剤のみが臨床上使用されており、経口投与製剤としては投与されていない。従来のマトリックス制御方式の経口投与製剤では投与初期において放出は疑似 1 次速度となるためパースト(急速な放出)が避けられず、骨髄抑制等の副作用および毒性の強い制癌剤の製剤としては不適当であるからである。しかし、患者の quality of life を考慮すると経口持続投与が好ましい。本発明の第 2 の態様の経口徐放性製剤は上記のような欠点を解決すべく設計された製剤である。すなわち、マトリックス方式の持続性製剤でありながら、投与初期

のパーストがない。従って、副作用および毒性が軽減され、患者の quality of life も改善し得る。

【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明の第 1 の態様は、微小孔性水不溶性高分子材料膜に囲まれた空間内に、水溶性の低分子量薬物およびゲル形成材料を含む経口薬物徐放性製剤であって、上記微小孔性水不溶性高分子材料膜の微小孔の数、孔径および上記ゲル形成材料の種類と重量を制御することにより、上記薬物の持続性放出を制御することを特徴とする製剤である(以下、本発明の微小孔性製剤という)。

【0005】 本発明の第 2 の態様は、水不溶性高分子材料および水不溶性低分子材料からなるマトリックス内にイオン性・キレート性の低分子量薬物を包含させ、初期におけるパースト(急速な放出)を抑え、実質的にゼロ次反応で薬物を持続放出し得る経口薬物徐放性製剤である(以下、本発明のマトリックス性製剤という)。

【0006】

【発明の実施の態様】 本発明の微小孔性製剤に用いられる水不溶性高分子材料としては、エチルセルロース、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー RS(オイドラギッド RS(商品名))、キチン、キトサンおよび酢酸ビニル樹脂を挙げることができる。単位投与形態中に含まれる水不溶性高分子材料の量は、5 重量%~25 重量%、好ましくは 7 重量%~15 重量%、最も好ましくは、10 重量%~20 重量%である。

【0007】 これらの水不溶性高分子材料に、ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル、ポリソルベント 80、カルナウパロウ、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン K90、ポリビニルピロリドン K30、ポリビニルピロリドン K25、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、プロピレングリコール、グリセリンおよび/またはラウリル硫酸ナトリウムを混合させて膜を形成させると、無数の微小孔性膜が形成される。

【0008】 本発明の微小孔性製剤に処方される薬物は分子量が小さくかつ水溶性であれば特に制限はないが、例えば、シスプラチンまたはカルボプラチンなどのプラチナキレート制癌剤、ホスカーネットまたはホスホマイシンなどのりん酸系抗菌剤、フロセミドなどに適している。単位投与形態中に含まれる薬物の量は、0.1%~50%、好ましくは 1%~20%、最も好ましくは、3%~15%である。

【0009】 本発明の微小孔性製剤に用いられるゲル形成材料には、カルボキシビニルポリマー(carbopol)、アルギン酸ナトリウム、カルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロースまたはこれらの混合物を挙げることができる。

【0010】 このゲル形成材料の単位投与形態中の重量

は、約1～約30重量%、好ましくは約1.5重量%～約20重量%である。

【0011】水不溶性高分子材料膜に開けられた微小孔の孔径（直径）は、約50 μ m～約1500 μ mであり、好ましくは100 μ m～1000 μ mであり、より好ましくは500 μ m～1000 μ mである。

【0012】水不溶性高分子材料膜に開けられた微小孔の数は、微小孔の大きさによっても変化するが、約10個～100個である。好ましくは約30個～約60個である。例えば、局方00号カプセルを用いる場合に、微小孔の直径が800 μ mである場合、微小孔の数は30個～60個が好ましい。

【0013】本発明の微小孔性製剤は、例えば、(1)150 μ mの膜厚を有するエチルセルロース(EC)のカプセルの本体および蓋を作製し、(2)本体および蓋に所定の直径の微小孔を所定数開け、(3)一方、薬物およびゲル形成材料および必要ならば通常用いられる添加剤からなる錠剤を作製しておき、(4)ECのカプセルに錠剤をはめ、(5)カプセルの本体と蓋をECのりを用いて接着する。

【0014】本発明のマトリックス製剤に用いられる水不溶性高分子材料は本発明の微小孔性製剤に用いられている水不溶性高分子材料を用い得る。すなわち、エチルセルロース、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS(オイドラギッドRS(商品名))、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーSおよび酢酸ビニル樹脂などである。本発明のマトリックス製剤の単位投与形態中の水不溶性高分子材料の割合は、25重量%～75重量%、好ましくは、40重量%～70重量%、最も好ましくは、50重量%～65重量%である。

【0015】水不溶性低分子材料としてはステアリン酸、安息香酸、モノラウリン酸ソルビタンモノパルチミン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、モノステアリン酸グリセリン、 α -モノイソステアリルグリセリルエーテル、メントール、フェンプロバメート、パルチミン酸セチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル、パラオキシ安息香酸エチル、セタノール、精製セラック、カプリン酸、アミノ安息香酸エチルを挙げ得る。

【0016】本発明のマトリックス製剤の単位投与形態中の水不溶性低分子材料の割合は、20重量%～60重量%、好ましくは、25重量%～55重量%、最も好ましくは、30重量%～50重量%である。

【0017】イオン性・キレート性の低分子量薬物とは、具体的には、シスプラチンまたはカルボプラチンなどのプラチナキレート制癌剤、ホスカーネットまたはホスホマイシンなどのりん酸系抗菌剤をいう。

【0018】本発明のマトリックス製剤の単位投与形態中の薬物の割合は、3重量%～20重量%、好ましくは、4重量%～10重量%、最も好ましくは、4.5重

量%～6.5重量%である。

【0019】本発明でいうマトリックスとは、上記の水不溶性高分子材料および水不溶性低分子材料の網状構造中に上記薬物が均等に分散されたものをいう。

【0020】本発明のマトリックス製剤は、例えば、以下のようにして作製する。[A法] (1)水不溶性高分子材料、水不溶性低分子材料および薬物をエタノールなどの溶媒に溶解する、(2)攪拌下、常圧もしくは減圧にて溶媒を除去する。[B法] (1)は同じ、(2)テフロンプレート上に流し込む、(3)風乾、(4)フィルム状の乾燥物を乳鉢内にて碎いて粉末とする。

【0021】徐放性シスプラチン製剤(微小孔性製剤)のin vitroにおける放出性に関する検討

1. 目的

カプセルからの薬物の放出を制御する因子を明らかにするために、添加剤の量及びカプセルに施したporeの数を变化させた徐放性カプセルを試作し、in vitroの放出試験を行いその放出性の評価をおこなった。

【0022】2. 実験方法

20 2-1、材料

シスプラチンは、日本化薬株式会社製のランダ注射剤[®]を使用した。carbopol1934P NF(carbopol)は中外貿易株式会社より入手したものを使用した。水不溶性高分子としてエチルセルロース(規格100G, 信越化学社製)を用いた。ゼラチンカプセルは0号サイズ(吉田商店)を用いた。その他の全ての試薬は市販の特級試薬を用いた。

【0023】2-2、調製法

エチルセルロースを塩化メチレンとメタノールの混合溶液に溶解した後、0号ゼラチンカプセルのキャップとボディの中に流し込み、溶媒を蒸発させることによりカプセルを作成した。ゼラチン層は温水にて取り除いた。できあがったカプセルに直径1.0mmのporeを20、30あるいは60個開けた。シスプラチン0.5mg、ショ糖450mg、Tween80の200mg及びcarbopol(carboxyvinylpolymer)の25、50もしくは100mgの混和物を上記のカプセルに充填し、その後キャップとボディはエチルセルロースの濃厚溶液で接合した。上記の調製法によりporeの数が20、30あるいは60個のカプセルに対してそれぞれcarbopolを25、50あるいは100mg配合したカプセルを作成した。これら9種類のカプセルについてin vitroの放出試験を以下に行った。

【0024】2-3、in vitroにおける薬物放出試験
褐色の20mlサンプルバイアル中に溶出液を5ml入れ、そのなかにカプセルと1cmのスターラーバーを入れ、37℃、250rpmで薬物の放出試験を行った。経時的にカプセルをバイアルから取り出すとともに、新しい溶出液に移し換えた。消化管内のpH環境をシュミレートするために、試験開始1時間後に局方溶出試験の第1液(pH=1.2)から、第2液(pH=6.8)に交換した。得られたサンプル中のシスプラチンの濃度は原子吸光度法

(A. F. Leoroyら、Biochem. Med., 18, 184 (1977)) により測定した。

【0025】2-4、分析方法

得られたサンプルを原子吸光光度計で測定した。装置及び測定条件を以下に示す。

機種：島津原子吸光光度計 AA-640-12

グラフアイト ファーネスアトマイザ GFA-2

injection volume: 20 μ l

heating program:

STAGE	温度(°C)	時間(sec)
DRY	200	45
ASH	900	30
ATOM	2600	10

wave length: 265.9 nm

slit: 3.8 Å

lamp: 浜松ホトテックス株式会社製

ホロカソードランプ

for Pt L233-78NU

lamp current: 12 mA

carrier gas: N₂

原子吸光法を用いて試料中の Pt の定量を行った。検量線は 0.1 - 50 μ g/ml の範囲で線形性を示した。

【0026】2-5、Data解析

全ての値は平均値 \pm SE で示した。有意差検定はスチューデント T 検定を用いて行い、 $p < 0.05$ で有意差ありとした。

【0027】3. 結果

基剤として用いた carbopol 量のカプセルからの薬物の放出に及ぼす影響を評価するために、carbopol 25、50 および 100 mg を含有する三種類の製剤を調製した。カプセルの pore 数が Figure 1. a (図 1) では 20 個のカプセル、b (図 2) では 30 個のカプセル、c (図 3) では 60 個のカプセルの三種類の製剤の溶出曲線を示した。a において、carbopol 25 mg 含有カプセルでは、10 hr までの放出量は $84 \pm 1.1\%$ 、carbopol 50 mg 含有カプセルでは、 $85 \pm 1.8\%$ 、carbopol 100 mg 含有カプセルでは、 $48 \pm 3.7\%$ であった。これは carbopol 100 mg 含有カプセルと比較して 25 mg 含有カプセルでは約 1.7 倍、50 mg 含有カプセルでは約 1.8 倍の放出があり、その放出量には有意な増加が認められた。また b においては、carbopol 25 mg 含有カプセルでは 10 hr までの放出量は $97 \pm 6.7\%$ carbopol 50 mg 含有カプセルは、 $95 \pm 6.1\%$ 、carbopol 100 mg 含有カプセルでは、 $51 \pm 0.44\%$ であった。これは carbopol 100 mg 含有カプセルと比較して 25 mg 含有カプセルでは約 1.9 倍、50 mg 含有カプセルでは約 1.9 倍の放出があり、その放出量には有意な増加が認められた。また c においては、carbopol 25 mg 含有カプセルでは 10 hr までの放出量は $104 \pm 2.8\%$ 、carbopol 50 mg 含有カプセルでは、 $95 \pm 0.87\%$ 、c

arbopol 100 mg 含有カプセルでは、 $56 \pm 2.2\%$ であった。これは carbopol 100 mg 含有カプセルと比較して 25 mg 含有カプセルでは約 1.9 倍、50 mg 含有カプセルでは約 1.7 倍の放出があり、CDDP の放出量は有意に増加した。さらに 50 mg 含有カプセルと比較して 25 mg 含有カプセルの放出量にも有意な増加が認められた。

【0028】次に、カプセルに開けた pore 数のカプセルからの薬物の放出に及ぼす影響を評価するために、カプセルの pore 数を 20、30 および 60 個の三種類の製剤を比較した。Figure 2. a (図 4) では carbopol 25 mg 含有カプセル、b (図 5) では 50 mg 含有カプセル、c (図 6) では 100 mg 含有カプセルの三種類の製剤の溶出曲線を示した。a において pore 数が 20 個のカプセルでは 10 hr までの放出量は $84 \pm 1.1\%$ 、30 個のカプセルでは $97 \pm 6.7\%$ 、60 個のカプセルでは $104 \pm 2.8\%$ であった。CDDP の放出量は pore 数が 20 個のカプセルと比較して 60 個のカプセルでは約 1.2 倍、30 個のカプセルでは 1.2 倍の放出があったが、各製剤間の放出量に有意な差は認められなかった。また b において pore 数が 20 個のカプセルでは、10 hr までの放出量は $85 \pm 1.8\%$ 、pore の数が 30 個のカプセルでは、 $95 \pm 0.87\%$ 、pore の数が 60 個の製剤では、 $95 \pm 0.87\%$ であった。CDDP の放出量は pore 数が 20 個のカプセルと比較して 60 個のカプセルでは約 1.1 倍、30 個の製剤では約 1.1 倍の放出があった。pore 数が 20 個のカプセルと比較して 60 個のカプセルでは有意な増加が認められたが、30 個のカプセルと比較して 60 個のカプセルではその放出量に有意な差は認められなかった。また c において、pore 数が 20 個のカプセルでは、10 hr までの放出量は $48 \pm 3.7\%$ 、pore 数が 30 個のカプセルでは、 $51 \pm 0.44\%$ 、pore 数が 60 個のカプセルでは、 $56 \pm 2.2\%$ であった。CDDP の放出量は pore 数が 20 個のカプセルと比較して 60 個のカプセルでは約 1.2 倍、30 個のカプセルでは約 1.1 倍の放出があった。pore 数が 20 個のカプセルと比較して 60 個のカプセルでは有意な増加が認められたが、pore 数が 30 個のカプセルと比較して 60 個のカプセルではその放出量に有意な差は認められなかった。

【0029】4. 考察

徐放性シスプラチン製剤からの主薬の放出は、添加剤として配合した carbopol 量が最も少ない 25 mg 含有のカプセル剤において pore 数が 20、30 および 60 個のいずれの製剤においても最大で 10 hr までにその 80% 以上が放出された。一方で、carbopol の量が最も多い 100 mg 含有のカプセル剤においては、いずれの製剤においても最小で 10 hr までの放出量は約 50% であった。この結果により、添加剤としてカプセルに配合した carbopol の量により主薬の放出が制御できることが示された。次

に、徐放性シスプラチン製剤からの主薬の放出におけるpore数の影響について検討を行ったところ、製剤中のcarbopolの量が最も多い100mg含有のカプセル剤においては10hrまでの放出量に大きな差は認められなかったが、carbopolの含有量が50、25mgと少なくなるに従い、カプセルに開けたpore数による影響が大きくなる傾向が認められた。

【0030】今回、添加剤として用いたcarbopolはポリアルケニルエーテルで架橋したアクリル酸ポリマーである。中和によりイオン化がおりポリマーの主鎖にそって負の電荷が生じ、その結果、負同士の電荷により反発しあうためコイル状にかたく巻いているcarbopol分子が真っ直ぐにのびた状態になる。このようにして増粘効果が得られ、ゲルを形成²³⁻²⁵⁾する。今回の実験で試作したカプセル剤の場合、まず、カプセル内部に水分子が侵入する。その水分子がカプセル内のcarbopolを中和し上記の機構により増粘がおりゲルが形成される。その後ゲルから徐々に主薬の放出が起こると考えられる。すなわち、今回著者が設計した徐放性カプセル中でのゲルの形成にはまず水分が必要となる。またカプセル内から主薬の全量を放出するためには、カプセル内の全ての内容物をゲル化せねばならない。そのためにも十分な量の水がカプセル内に侵入する必要がある。従って、カプセルのpore数により製剤からの主薬の放出性が変化するの、pore数が少なければカプセル内部に侵入する水の量が減少する。そのためゲルは形成されるがカプセル内で全ての内容物がゲル化されるまでに時間がかかる。あるいは、ゲル化が完全には起こらずカプセルから主薬が100%放出されない結果になったと推測される。またその粘性はcarbopolの量の増加にともない増加することから、カプセル中のcarbopolの含有量が増加するに従いカプセル内部への水の侵入が妨げられる。従って内容物の完全なゲル形成が起こらず製剤からの放出量が減少したと推測される。上記のことから、徐放性製剤中からの主薬の放出量はカプセル中の添加剤であるcarbopolの含有量とカプセルのpore数によって制御できることが示された。

【0031】家兎におけるin vivo評価

1、目的

in vitroにおける徐放性シスプラチン製剤からの主薬の放出性は、添加剤として配合したcarbopolの量及びカプセルに開けたpore数の両方により制御できることを示した。家兎を用いて経口徐放性シスプラチン製剤の有効性をi.v. infusion及びsolution経口投与後の血中動態と比較することにより評価を行った。また、家兎の水分摂取量を考慮に入れ、徐放性シスプラチン製剤としてはカプセルにあげたpore数はin vitroの実験と同様に20、30及び60個のものを、また添加剤として配合したcarbopolの量は15及び25mgとした製剤を試作して用いた。

【0032】2、実験方法

2-1、材料

シスプラチン原末は生理食塩水に1.0mg/mlとなるように溶解し、infusion用投与薬液、あるいは、経口投与用薬液として用いた。経口投与用徐放性シスプラチン製剤は、上記の目的の項において述べたように、家兎の水分摂取量を考慮に入れ、カプセルに開けたpore数は、20、30及び60個のものを、添加剤として配合したcarbopolの量は15及び25mgとした。

10 【0033】2-2、動物実験

in vivoの全ての実験において動物は体重2.5-3.0kgの雄性日本白色家兎(清水実験材料)を一晩絶食後用いた。

【0034】2-2-a. i.v. infusion投与実験

家兎の耳介外側辺縁静脈よりinfusion装置(sp220i syringe pump, World Precision Instruments, Inc.)を用いて2-1で述べたinfusion用投与薬液を5.0ml/hrの速度で2時間infusionを行った。投与後、水は自由に摂取できるようにした。infusion終了時を0minとして120、-60、-30、0、10、20、30、60、90、120minごとに、経時的に投与部位と反対側の耳介外側辺縁静脈より約2mlの血液を採取した。室温で約30分放置後、遠心機(KUBOTA 5100)を用い3000rpm、15min遠心分離を行い血清を得た。全ての試料は分析まで-20℃にて凍結保存した。

20 【0035】2-2-b. シスプラチンsolution経口投与実験

2-1で述べた経口投与用薬液を家兎に20ml投与した。投与後、水は自由に摂取できるようにした。投与前及び投与後1、2、3、4、5、10、12、24hrごとに経時的に2-2-aと同様に耳介外側辺縁静脈より採血を行った。その後の血清の採取も2-2-aと同様に行った。

【0036】2-2-c. 徐放性製剤投与実験

第一章で調製したカプセルをもとに、主薬のシスプラチンの量を家兎一羽あたり20mgとし、カプセルにあげたpore数が20、30及び60個、添加剤として配合したcarbopolの含有量が15及び25mgのカプセルを調製し約20mlの水とともに投与した。投与後、水は自由に摂取できるようにした。投与前及び投与後、2-2-bと同様に1、2、3、4、5、10、12、24hrごとに採血を行った。その後の血清の処理は2-2-aと同様に行った。

【0037】2-3、分析方法

得られた血清はEl-Yazigiらの方法²⁶⁾に従い前処理を行った。すなわち、1% Triton X-100水溶液で血清を二倍に希釈した。そのサンプルを第一章と同様に原子吸光法を用いて血清中のPtの定量を行った。検量線は0.1-5 µg/mlの範囲で線形性を示した。

50 【0038】2-4、Data解析

T_{max} 以降におけるシスプラチンの血中からの半減期($t_{1/2}$)は所定時間域の血清中濃度の実測値から最小二乗法で K_e (消失速度定数)を求め、次式により算出した。

$$【数1】 t_{1/2} = \ln 2 / K_e$$

また血清中濃度-時間曲線下面積(AUC)及び第一次モーメント曲線下面積(AUMC)は、0から24hまでの各製剤投与後における血清中シスプラチン濃度の実測値を線形台形公式にあてはめることにより算出した。また平均滞留時間(MRT)は次式により算出した。

$$【数2】 MRT = AUMC / AUC$$

またbioavailability(BA)の値は、それぞれの製剤投与後0から24hrまでのAUCの値をi.v. infusion投与後の0から24hrまでのAUCの値で除することにより算出した。全ての値はmean±SEで示した。有意差検定はStudent t-testを用いて行い、 $p < 0.05$ で有意差ありとした。

【0039】 3. 結果

家兎にシスプラチンsolutionを10mg/headの投与量でi.v. infusionにて投与した時の血中動態をinfusion終了時を0hrとしてプロットしたものをFigure 3 (図7)に示す。最高血中濃度(C_{max})は、infusion終了時の0hrの $2.9 \pm 0.45 \mu\text{g/ml}$ であった。家兎にシスプラチンsolutionを20mg/headの投与量で経口にて投与した時の血中動態をFigure 4 (図8)に示す。 C_{max} は、 $0.72 \pm 0.022 \mu\text{g/ml}$ であり、また C_{max} に到達する時間(T_{max})は1hrであった。徐放性製剤の投与群については、Figure 5及びFigure 6にその血中動態を示す。Figure 5.a (図9)はcarbopolの含有量が15mg、b (図10)では25mgの徐放性シスプラチン製剤を投与した後の家兎におけるシスプラチンの血中動態を示す。Figure 6.a (図11)はカプセルのpore数が20個、b (図12)では30個、c (図13)では60個の徐放性シスプラチン製剤を投与した後におけるシスプラチンの血中動態を示す。Figure 5.aにおいてcarbopolの含有量が15mgでカプセルのpore数が20個の製剤については C_{max} は $0.24 \pm 0.055 \mu\text{g/ml}$ 、 T_{max} は5hrであった。30個の製剤については C_{max} は $0.43 \pm 0.015 \mu\text{g/ml}$ 、 T_{max} は3hrであった。60個の製剤については C_{max} は $0.46 \pm 0.012 \mu\text{g/ml}$ で、 T_{max} は4hrであった。カプセルのpore数が20個のカプセルの製剤と比較して30個の製剤では約1.8倍、60個の製剤では約1.9倍増加し、カプセルのpore数の増加にともない C_{max} が上昇する傾向が認められた。一方、 T_{max} は各製剤間に大きな差は認められなかった。また、Figure 5.bにおいてcarbopolの含有量が25mgでカプセルのpore数が20個の製剤の C_{max} は $0.24 \pm 0.080 \mu\text{g/ml}$ で T_{max} は4hrであった。30個の製剤の C_{max} は $0.41 \pm 0.017 \mu\text{g/ml}$ で T_{max} は3hrであった。60個の製剤の C_{max} は $0.46 \pm 0.012 \mu\text{g/ml}$ で T_{max} は4hrであった。カプセルのpore

数が20個のカプセルの製剤と比較して30個の製剤では約1.7倍、60個の製剤では約1.9倍増加し、カプセルのpore数の増加にともない C_{max} の上昇する傾向が認められた。このことはcarbopol 15mg含有する製剤と同様の結果となった。また、 T_{max} には大きな差は認められなかった。Table 1には各製剤間の徐放性を評価するために T_{max} 以降におけるシスプラチンの血中からの半減期($t_{1/2}$)及び各製剤投与後、0から24hrまでのそれぞれのAUC、MRT及びBAの値を示す。carbopolの含有量が15mgのカプセルでの $t_{1/2}$ は、カプセルに開けたpore数が60個の製剤で 1.7 ± 0.0022 hr、pore数が30個の製剤では、 9.3 ± 0.65 hrと約4.5倍、pore数が20個の製剤では 3.9 ± 2.3 hrとなり約2.3倍延長した。carbopolの含有量が25mgのカプセルでも、pore数が60個の製剤で 1.6 ± 0.012 hr、30個の製剤では、 2.7 ± 1.0 hrと約1.7倍に、20個の製剤では 1.1 ± 3.0 hrとなり約6.9倍延長した。

【0040】一方で、カプセルに開けたpore数で比較すると、60及び30個のカプセルでは有意な差が認められなかった。pore数20個のカプセルではcarbopolの含有量が15mgの製剤の方が $t_{1/2}$ は延長が認められた。AUCにおいては、投与量が10mg/headでi.v. infusionを行った群において 23 ± 4.1 hr* $\mu\text{g/ml}$ であった。また、シスプラチンsolution 20mg/headを経口投与した後の0から24hrまでのAUCは 1.5 ± 0.62 hr* $\mu\text{g/ml}$ であった。carbopolの含有量が15mgでカプセルのpore数が20個製剤のAUCは 3.8 ± 0.26 hr* $\mu\text{g/ml}$ であった。pore数が30個製剤のAUCは 5.5 ± 0.49 hr* $\mu\text{g/ml}$ であった。60個製剤のAUCは 3.0 ± 0.057 hr* $\mu\text{g/ml}$ であった。carbopolの含有量が25mgでカプセルのpore数が20個製剤のAUCは、 4.1 ± 0.48 hr* $\mu\text{g/ml}$ であった。30個製剤のAUCは 7.2 ± 0.60 hr* $\mu\text{g/ml}$ であった。60個製剤のAUCは 3.4 ± 0.092 hr* $\mu\text{g/ml}$ であった。シスプラチンsolutionを投与した群のBAは4.1%であった。徐放性シスプラチン製剤を投与した群のBAは、pore数が60個でcarbopolの含有量が15mgの製剤では、6.4%となり約1.5倍に増加した。またcarbopolの含有量が25mgの製剤では7.2%となり約1.7倍に増加した。pore数が30個でcarbopolの含有量が15mgの製剤では1.2%で約2.8倍に増加した。また25mgの製剤では1.5%となり約3.7倍に増加した。pore数が20個でcarbopolの含有量が15mgの製剤では8.0%となり約1.9倍に増加した。またcarbopolの含有量が25mgの製剤では8.7%となり約2.1倍に増加した。全ての製剤において、シスプラチンsolutionを投与した群と比べてその値は有意に増加した。

【0041】

50 【表1】

11

12

家兎に対する経口投与後のCDDPの薬物動態パラメーターに対する
carbopol含量とpore数の関係

被験製剤	$t_{1/2}$ (hr)	AUC (hr* μ g/ml)	B. A. (%)	MRT (hr)
経口溶液	—	2.86 \pm 0.23	6.2	5.72 \pm 0.20
カプセル				
carbopol含量 pore数				
15mg 20	24.37 \pm 5.78	3.78 \pm 0.26	8.0	11.11 \pm 0.51
15mg 30	9.30 \pm 0.65	5.52 \pm 0.49	12.0	8.82 \pm 0.27
15mg 60	1.71 \pm 0.00	2.94 \pm 0.06	6.4	6.28 \pm 0.12
25mg 20	10.75 \pm 1.13	4.12 \pm 0.48	8.7	7.29 \pm 4.17
25mg 30	27.72 \pm 10.28	7.22 \pm 0.60	15.3	10.92 \pm 0.34
25mg 60	1.61 \pm 0.01	3.42 \pm 0.09	7.2	6.78 \pm 0.09

各値は3例のmean \pm SEで示す。

【0042】4、考察

カプセルに配合したcarbopolの含有量が、今回の実験で用いた15mg及び25mgのいずれの製剤の場合においてもpore数が20、30、60個と増加するに従い、各製剤投与後の C_{max} が上昇する傾向が認められた。このことは、第一章のinvitroの考察の項でも述べたようにカプセル内に侵入する水の量がカプセルのpore数によって制御される結果であると推測される。したがって、in vivoにおいてもin vitroと同様に、カプセルからの主薬の放出量はカプセルのporeの数によって制御できることが示唆された。また、シスプラチンsolution投与群と徐放性製剤投与群を比較すると、徐放性製剤投与群において T_{max} がわずかながら延長する傾向が認められた。今回、著者が設計した徐放性製剤においては、まずカプセル内部に水が侵入しゲルが形成され、そのゲルから主薬が放出される。このため、1)カプセル内部に水が侵入する過程、2)侵入した水によりゲルを形成する過程という二種の過程を経て主薬が放出される。そのうち2)の過程は速やかに起こるため、1)の過程が、著者が設計した徐放性製剤からの主薬の放出における律速要因であると考えられる。従って徐放性製剤投与群において T_{max} が延長する傾向が認められたものと推測される。

【0043】また、今回添加剤として用いたcarbopolの増粘機構は中和によるものである²³⁻²⁵⁾。データには示していないが、横軸にpH、縦軸に粘度をとってプロットすると、pHが5-10のときグラフは高原状態を示すことが知られている²⁶⁾。従って、 T_{max} の延長がわずかながらであったのは、胃内の低いpH環境下ではゲルが形成される以前に、カプセル内から若干の内容物が放出されシスプラチンが吸収された結果、循環血流中に移行したという可能性も否定できない。

【0044】次にシスプラチンの血中からの半減期に及ぼすカプセルのpore数の影響についてであるが、carbopolの含有量が15mg及び25mgのいずれの製剤の場合においてもpore数が60、30、20個と減少するに従い、シスプラチンの血中からの半減期は延長する傾向が認められた。これもin vitroの溶出試験の考察の項およ

* び、上記の C_{max} の上昇のところでも述べたように、カプセル内部への水の侵入というものが、カプセル内に添加剤として配合したcarbopolのゲル形成反応の律速過程となる。そのためにpore数が、カプセルからの主薬の放出性を制御する一因となっていることが推測される。次に、カプセル内に配合した添加剤であるcarbopolの影響についてであるが、カプセルのpore数の影響を最も受けるであろうと考えられるpore数が60個の製剤においてcarbopolの量が15及び25mgの製剤とともに、Figure 6-cからもわかるように、 T_{max} が4hrであった。

【0045】また、投与後5hrでのシスプラチンの血中濃度は C_{max} の約1/2の濃度にまで減少していた。これは、カプセルのpore数がカプセル内でのcarbopolのゲル形成のために必要十分な水の量が得られる場合、すなわち今回の実験ではpore数が60個の場合においてはcarbopolの量が25及び15mgの製剤ではcarbopolの含有量が少なすぎてカプセル内部のcarbopolが速やかにかつ完全にゲル化してしまったと推測される。そのためにシスプラチンの血中動態に差が認められなかったと推測される。そしてin vivoにおいてpore数が60個の製剤ではin vitroの溶出試験で認められたようなcarbopolの含有量の違いによる主薬の放出性の差に違いが認められなかった要因の一つと考えられる。一方、pore数が20個の製剤においてcarbopolの含有量が15及び25mgの製剤とともに C_{max} はporeの数が60個でcarbopolの含有量が15及び25mgの製剤の C_{max} の約1/2にまでしか達しなかった。このことは逆にカプセルのpore数がカプセル内でのcarbopolのゲル形成のために必要十分な水の量が得られないほどの少ない場合には、カプセル内部でゲルの形成が遅延する。もしくは完全にゲル化されないために主薬の放出性が悪くなると推測される。

【0046】今回実験に用いたカプセルの中でpore数がそれらの中間の製剤である30個の製剤では、carbopolの含有量が15mgの製剤において、pore数が60個の製剤の C_{max} とほぼ同程度の C_{max} が得られた。またその放出性はシスプラチンの血中での半減期をみてもcarbopolの量の影響を最も受けやすいと推測される。このことは

またAUCおよびBAについても同様で、最も高いBAが得られた製剤は、カプセルのporeの数が30個の製剤でcarbopolの含有量が15及び25mgの製剤においてそれぞれBAの値は12%及び15%となった。これはシスプラチンsolution製剤投与群と比較して各々、約3倍及び4倍と有意に増加することが示された。従って、今回試作した徐放性製剤においてpore数30個のカプセルがシスプラチンの放出性の制御の点で最もcarbopolの影響を受けやすいと推測される。

【0047】溶出試験

被験シスプラチンカプセル製剤を20mLのバイアル中に入れ、日本薬局方試験液第1液(pH1.2)を添加する。10×4mmのパドルを250rpmで回転させた。溶媒は超音波処理を行って脱気し、試験中は37℃に保つ。胃から腸への移動を模するために第1液を1時間後に第2液(pH6.0)で置換する。被験カプセルからシスプラチンの溶出を測定するために、一定時間毎に溶媒0.5mLを採取し、新たな溶媒を補充した。溶出試料 *

溶出率(%)

(時間)	0.5	1	1.5	2	3	4	5	6	7	8	24
実施例(微小孔性製剤)											
1	16	33	40	48	53	63	71	76	78	81	100
2	29	53	62	73	81	88	90	98	99	100	100
3	15	35	45	57	71	80	85	92	93	94	100

【表3】

溶出率(%)

(時間)	0	2	4	6	8	10	12	24
実施例(マトリックス製剤)								
9	0	36	73	84	91	97	100	100
10	0	30	51	72	86	93	100	100
11	0	19	26	40	55	72	80	100
12	0	23	38	51	69	83	92	100

【0049】

【実施例】

実施例1 微小孔性製剤

水不溶性ポリマーであるエチルセルロース(信越化学株式会社製)を用いてまずカプセルを作る。すなわち、100G規格のエチルセルロースの1.2gを塩化メチレンとメタノール(4:1)の混液にて溶かす。00号のゼラチンカプセル(吉田商店製)のボディとキャップを上向きに置き、その中へエチルセルロース液を満たす。6℃で一晩放置することによりゼラチンカプセルの内側をエチルセルロースにて厚さ約110μmでコーティングを行う。37℃の温水中にてゼラチンを溶解することによりエチルセルロースカプセルを作る。エチルセルロースカプセルのボディとキャップともに1.0mmの細孔を60ヶ開ける。主薬であるシスプラチン(日本化薬株式会社製)20mg、カーボポール934²25mg、ショ糖450mgおよびTween80³(半井テスク株式会社製)200mgを混和して錠剤とする。この錠剤を多孔性エチルセルロ

*の白金の含有量を原子吸光度計(島津AA-640-12、島津製作所製)を用いて、GFA-2黒鉛ファーンエスアトマイザー(波長:265.9nm、スペクトル巾:3.8nm、光源電流:12mA)により測定した。ファーンエスは、温度200℃にて45秒間乾燥させ、900℃にて30秒間灰化し、2600℃にて10秒間励起させた。白金含有量は0~50μg/mLの範囲で吸収と直線関係を示した。試料は基準物質の定量曲線により定量した。5-FU、ホスカーネットおよびホスホマイシン含有製剤については、日本薬局方第12局のパドル法を用いて行った。なお、5-FUはHPLC法にて、ホスカーネットおよびホスホマイシンは微生物学的方法により測定した。

【0048】試験結果

上述の溶出試験法により溶出特性を調べた結果を表1および表2に示す。

【表2】

※一スカプセルの中に入れて、カプセルを作る。この際ボディとキャップをエチルセルロースの濃厚液を用いて接着する。

【0050】実施例2 微小孔性製剤

実施例1と同様の方法で行い、エチルセルロースカプセルに開ける穴の数を30個とする。

【0051】実施例3 微小孔性製剤

40 実施例1と同様の方法で行い、カプセル内に入れる錠剤の処方を変える。すなわち、シスプラチン20mg、カーボポール934が50mg、ショ糖450mg、Tween80が200mgという処方錠剤を作る。

【0052】実施例4 微小孔性製剤

実施例1と同様の方法で行い、主薬としてテオフィリン20mgを使用する。

【0053】実施例5 微小孔性製剤

実施例1と同様の方法で行い、主薬としてフロセミド20mgを使用する。

【0054】実施例6 微小孔性製剤

酢酸セルロースを用いて多孔性カプセルをまず作る。すなわち、酢酸セルロース200mgおよびポリエチレングリコール600の80mgをアセトン：塩化メチレン(4：1)の混液を用いて溶かす。00号のゼラチンカプセル(吉田商店製)のボディとキャップを上向けに置き、その中へエチルセルロース液を満たす。6℃で一晩放置することによりゼラチンカプセルの内側をエチルセルロースにて厚さ約110μmでコーティングを行う。37℃の温水中にてゼラチンを溶解することによりエチルセルロースカプセルを作る。実施例1で作ったシスプラチンの錠剤をこのカプセルボディ内に入れたのちキャップをはめて接合する。

【0055】実施例7 微小孔性製剤
実施例6と同様の方法で行う。カプセルの中に入れる錠剤はテオフィリン20mg、carbopol 934が30mg、ショ糖420mgおよびTween 80が200mgにて作る。

【0056】実施例8 微小孔性製剤
100G規格のエチルセルロースEC(信越化学社製)500mgとヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(信越化学社製 HP 55[®])500mgとを塩化メチレンとMeOH(4：1)混液5mlにて溶解する。8cm×8cmの型ワクをつけたテフロンプレート内に流し込み、デシケータ内に一夜放置して複合フィルムを作る。0.05N-NaOH溶解5l中にてこのフィルムを40℃で12時間さらすことによりフィルムがHP 55を溶出させる。この操作により直径約50μmの微小孔性FCフィルムが得られる。この微小孔性フィルム2枚の間に薬物を含む下記処方の粘着液をぬることにより2枚のフィルムをはり合わせる。できた3相性フィルムを直径約6mmの円盤状に打ち抜く。市販00号カプセル内に円盤状フィルムを重ね合わせて充填することによりカプセル剤とする。薬物含有粘着液はシスプラチン20mg、カーボポール934 200mg、Tween 80 100mgをよく混和して調製する。

【0057】実施例9 マトリックス性製剤
シスプラチン10mg、エチルセルロース(7G、信越化学)100mgおよびステアリン酸50mgをエチルアルコール2mlにて溶解する。内径10mmのガラス製シャーレの中に流し込み、デシケータ内に一夜放置してフィルム状とする。フィルムをワクから取り出し、乳鉢内にて微粉化を行う。

【0058】実施例10 マトリックス性製剤
5-フルオロウラシル10mg、エチルセルロース(7G、信越化学)100mg、およびステアリン酸20mgを用いて上と同様にしてフィルムとしたのち、微粉化を行う。

【0059】実施例11 マトリックス性製剤
抗ウイルス薬ホスカーネット100mg、エチルセルロース(7G、信越化学)500mg、およびステアリン酸200mgを用いて上と同様にしてフィルムとしたのち、微粉

化を行う。

【0060】実施例12 マトリックス性製剤
抗生物質ホスホマイシン100mg、エチルセルロース(7G、信越化学)550mg、およびステアリン酸150mgを用いて上と同様にしてフィルムとしたのち、微粉化を行う。

【図面の簡単な説明】

【図1】 Fig. 1 a：種々の量のcarbopol含有カプセルからのCDDPの溶出パターンを示す(pore数20)折れ線グラフである。

(□)：25mg, (○)：50mg, (△)：100mg 各値は3例のmean±SEを示す。

【図2】 Fig. 2 b：種々の量のcarbopol含有カプセルからのCDDPの溶出パターンを示す(pore数30)折れ線グラフである。

(□)：25mg, (○)：50mg, (△)：100mg 各値は3例のmean±SEを示す。

【図3】 Fig. 1 c：種々の量のcarbopol含有カプセルからのCDDPの溶出パターンを示す(pore数60)折れ線グラフである。

(□)：25mg, (○)：50mg, (△)：100mg 各値は3例のmean±SEを示す。

【図4】 Fig. 2 a：種々のpore数のカプセルからのCDDPの溶出パターンを示す(carbopolの量25mg)折れ線グラフである。

(□)：20, (○)：30, (△)：60 各値は3例のmean±SEを示す。

【図5】 Fig. 2 b：種々のpore数のカプセルからのCDDPの溶出パターンを示す(carbopolの量50mg)折れ線グラフである。

(□)：20, (○)：30, (△)：60 各値は3例のmean±SEを示す。

【図6】 Fig. 2 c：種々のpore数のカプセルからのCDDPの溶出パターンを示す(carbopolの量100mg)折れ線グラフである。

(□)：20, (○)：30, (△)：60 各値は3例のmean±SEを示す。

【図7】 Fig. 3：家兎に対するi.v. Infusion前後のCDDP血中濃度-時間曲線のプロットを示す(10mg/head)折れ線グラフである。

【図8】 Fig. 4：家兎に対する経口投与後のCDDP血中濃度-時間曲線を示す(20mg/head)。各値は3例のmean±SEを示す折れ線グラフである。

【図9】 Fig. 5 a：家兎に対する経口投与後のCDDP血中濃度とpore数の関係を示す(20mg/head(carbopolの量15mg))折れ線グラフである。

(□)：20, (○)：30, (△)：60 各値は3例のmean±SEを示す。

【図10】 Fig. 5 b：家兎に対する経口投与後のCDDP血中濃度とpore数の関係を示す(20mg/head(carbo

17

polの量25mg))折れ線グラフである。

(□); 20, (○); 30, (△); 60 各値は3例のmean±SEを示す。

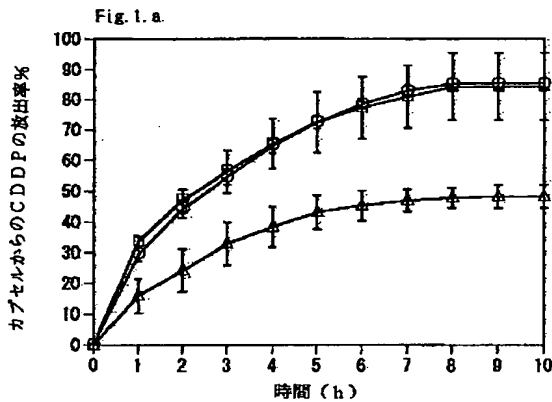
【図11】 Fig. 6a: 家兎に対する経口投与後のCDDP血中濃度とcarbopolの量の関係を示す(20mg/head(carbopolの量20mg))折れ線グラフである、

(□); 25mg, (○); 15mg 各値は3例のmean±SEを示す。

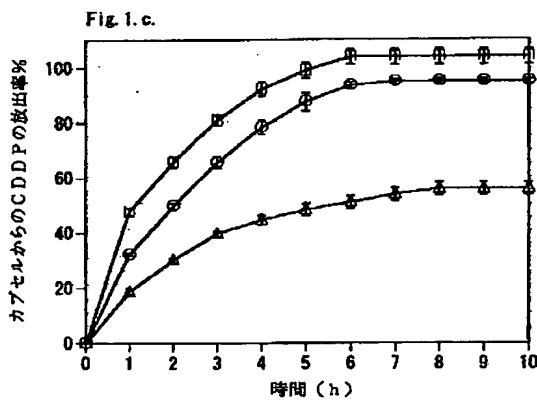
【図12】 Fig. 6b: 家兎に対する経口投与後のCD *

10

【図1】



【図3】



18

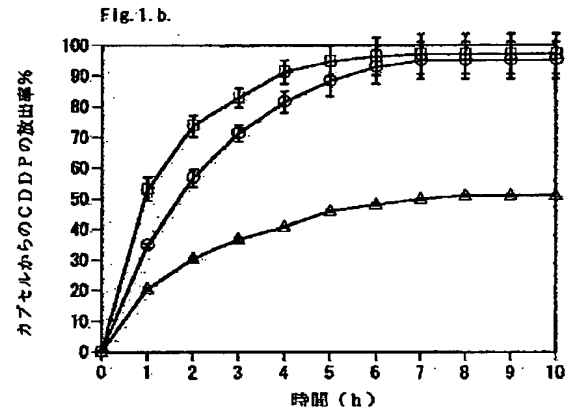
* DP血中濃度とcarbopolの量の関係を示す(20mg/head (pore量 30mg))折れ線グラフである、

(□); 25mg, (○); 15mg 各値は3例のmean±SEを示す。

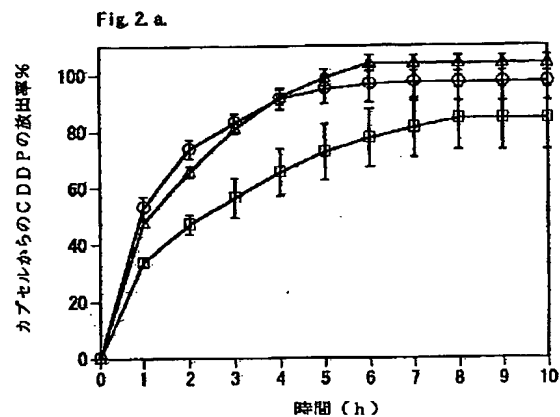
【図13】 Fig. 6c: 家兎に対する経口投与後のCDDP血中濃度とcarbopolの量の関係を示す(20mg/head (pore量 60mg))折れ線グラフである、

(□); 25mg, (○); 15mg 各値は3例のmean±SEを示す。

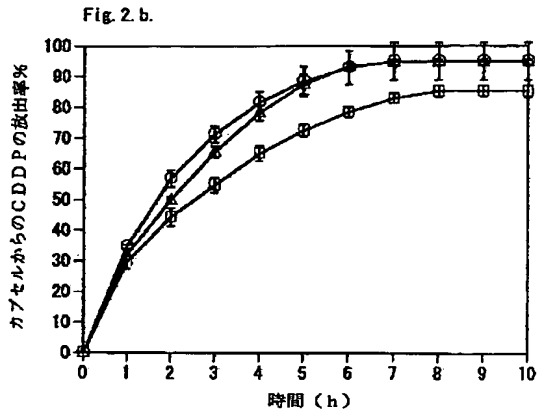
【図2】



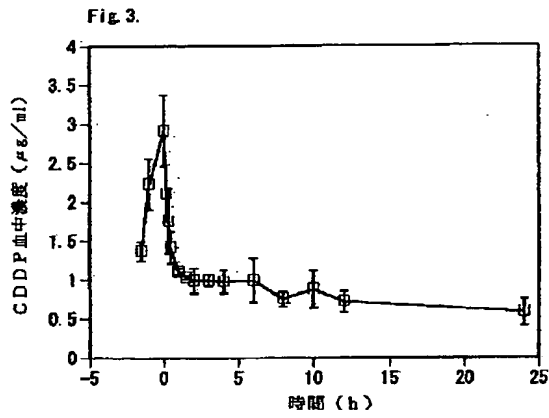
【図4】



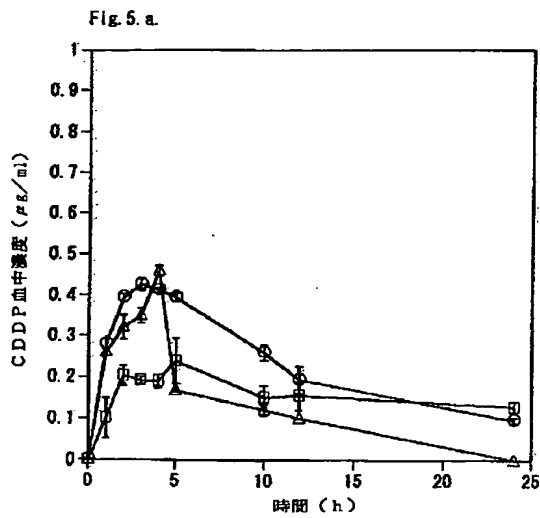
【図5】



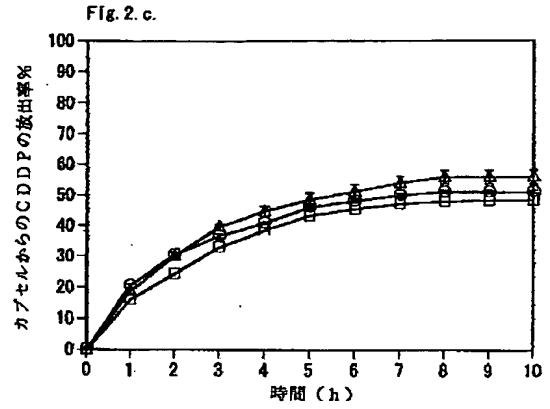
【図7】



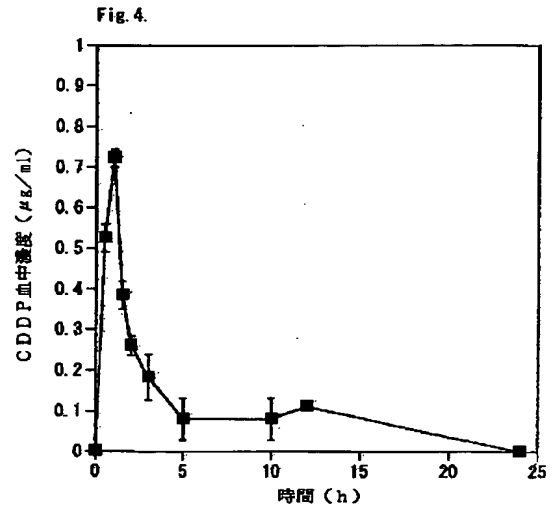
【図9】



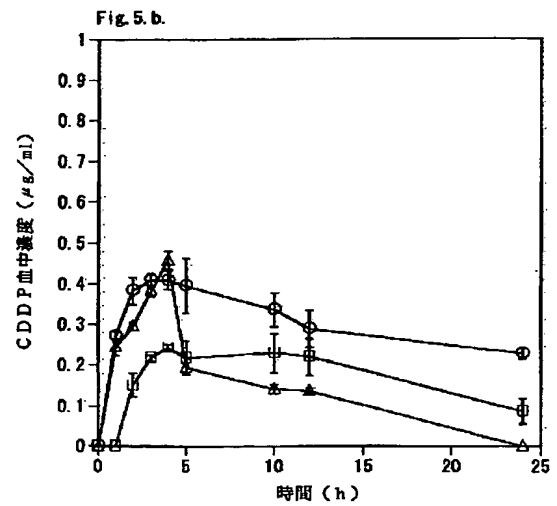
【図6】



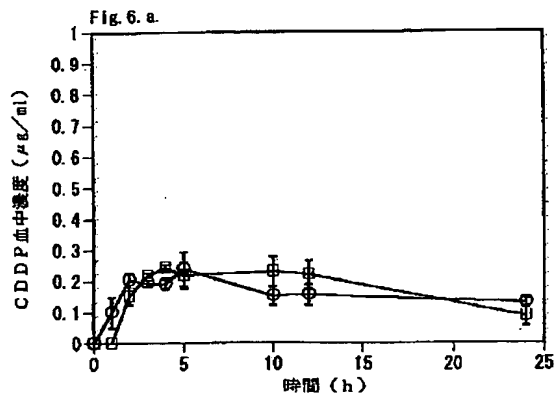
【図8】



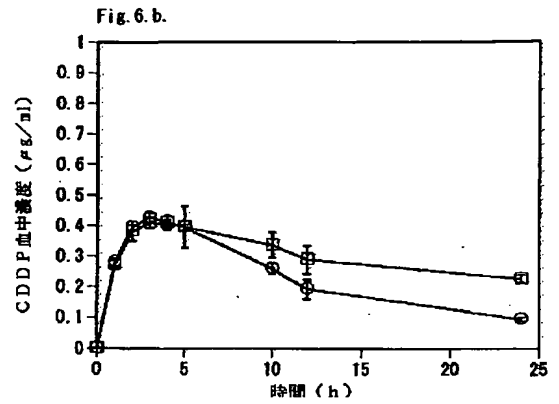
【図10】



【図 1 1】



【図 1 2】



【図 1 3】

